阿茲海默氏症之治療

一. Dementia (失智症)

1. 簡單定義就是罹患一種在智力(intellect)、記憶(memory)、及人格上廣泛性障礙，但不影響意識(consciousness)之疾病。
2. 也就是在 higher cortical function 造成廣泛性之障礙：包括 memory、解決每天生活上之問題、學習操作技術(如操作儀器設備)、正確的交際技能、控制情緒反應。但無全般意識混亂情形。上述之各種情況是不可逆及漸進的。
3. dementia 指一旦學會的智能會慢慢顯著地降低。
4. 年紀大了，容易健忘，動作遲鈍；只要不假借他人之手，能處理自己的日常事務，便不是癡呆症。
5. 拉丁字 dementatus，意謂有喪失心志，精神錯亂之意。

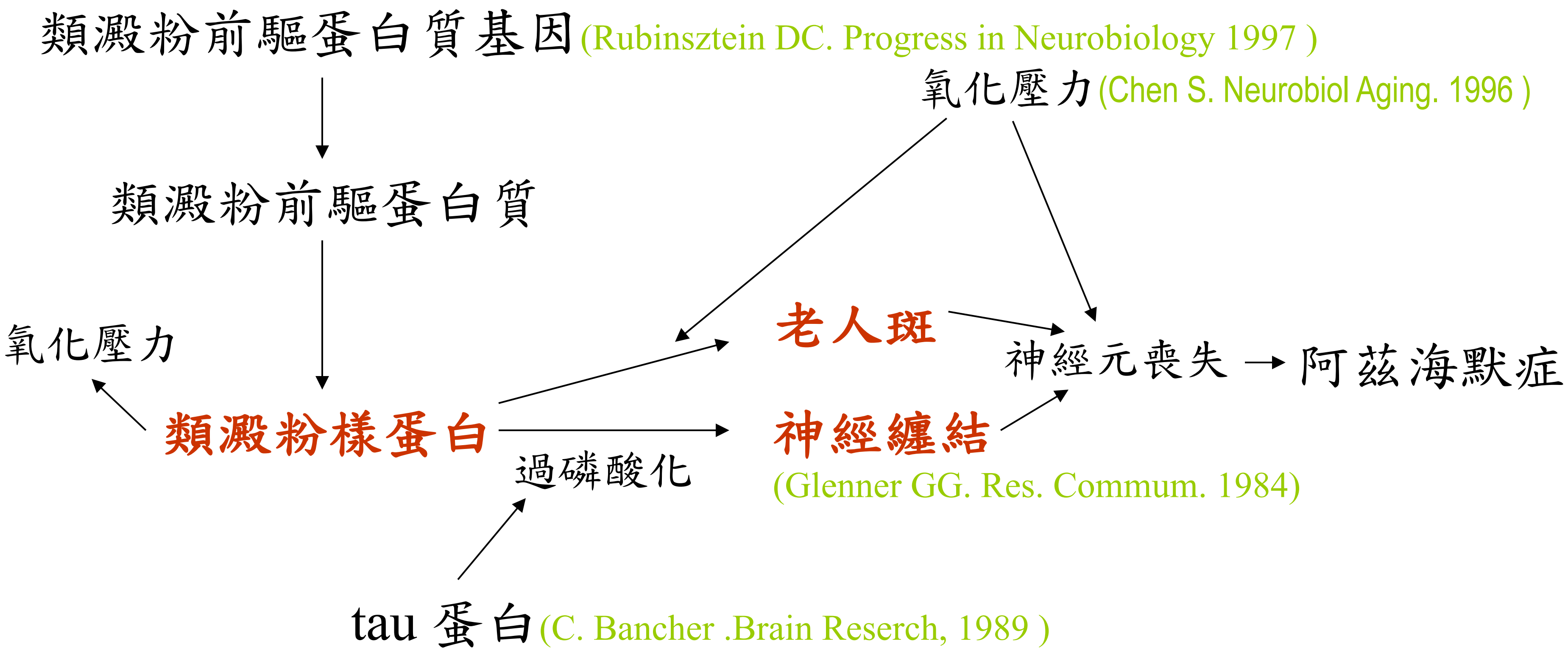
二. 失智症(dementia) 的盛行率：

1. 據內政部人口統計，到民國 92 年 12 月為止：台灣地區 65 歲以上老年人口已達 208 萬人。
2. 台灣失智症的盛行率在 65 歲以上的老年人為 2.4~5.0% (如此估計台灣有 5~10 萬的癡呆症病人)。
3. 而阿茲海默症(Alzheimer’s disease)約佔癡呆症病人的 60% (所以台灣阿茲海默症(AD)的病人估計有 3~6 萬人)。

三. Alzheimer’s disease (Senile dementia of Alzheimer’s type)

1. 是一種進行性腦退化的疾病。
2. 臨床上常發生在 65 歲以上的老年人。
3. 大約有 50-60% 會有 dementia。
4. 婦人在衰老(senile)及早衰老(presenile，即 65 歲以前)罹患 dementia，及 70 歲以後罹患 dementia 是男人的兩倍。
5. AD 是於 1907 年德國神經病理學家阿茲海默 (Alzheimer) 對一位 51 歲失智婦人描述其臨床症狀與病理變化，尤其腦部存有許多老人斑及神經纖維纏結。
6. AD 的定義就是一種進行性廣泛記憶喪失，尤以腦部頂葉(parietal lobe)之空間定向力(spatial orientation)，社交技巧之惡化(deteriorating social skills)，不會開車，創意(initiative)及智力(intellect)等之功能不正常。及有憂鬱、焦慮、易怒、情緒不安、冷淡、急躁及 sleep-wake cycle 之瓦解等情形。

四. Alzheimer's disease 致病機轉



五. 失智症之治療

1. 從前都把失智症當作是老化，且無藥可醫。
2. 事實上,呈現失智症狀的老人中有 10% 的病因與病況是可以改善。
3. 另有 30 % 由腦中風所導致的血管性失智症，也可經治療而遏止惡化或改善病情。
4. 其餘 60 % AD 是會不斷惡化，但仍然是可以醫療的（早期更見療效)。
5. 目前衛生署通過可用來治療輕至中度 AD，且健保可有條件申請給付。

六. 乙醯膽鹼酶抑制劑(Acetylcholinesterase inhibitors)

1. AD 病人腦中 Acetylcholine 的減少與智能減退有關。
2. 中樞神經系統神經傳導物質 Acetylcholine 的濃度和智能表現有密切關係。
3. AD 病人腦中 Acetylcholine 濃度與 Acetylcholine 神經元細胞都有減少的現象。
4. AchE inhibitor 可以減少 Acetylcholine 的分解，維持 Acetylcholine 一定的濃度。

(一) Tacrine：

1. 於 1993 年美國 FDA 通過第一個治療 AD。
2. 它是可逆 AchE inhibitor，由於半衰其短，一日需服四次。
3. 在長期服用追蹤兩年的臨床研究發現，服用 Tarcin 的病人比未服用者減少了 2.8 倍住進護理之家的危險。
4. 但有三分之一的病人會產生肝毒性(15-30%)。
5. 其它副作用：腹部痙攣、噁心、多尿、腹瀉。
6. 此藥目前已少使用。

(二)　Donepezil (Aricept)：

1. 1996 年美國 FDA 通過第二個治療 AD。
2. 治療輕度至中度 AD 之 AchE inhibitor。
3. 半衰期較長(70 小時)，一日服用一次，每天 5mg 開始服用。
4. 副作用：噁心、嘔吐、腹瀉、頭昏、食慾不振、肌肉痙攣（這些副作用並不嚴重，持續服用或調整劑量就會慢慢消失）。
5. 臨床評估對 AD 病人之行為問題如：焦慮、幻覺、躁動不安等，有治療效果。
6. 無明顯之肝毒性。

(三)　Rivastigmine (Exelon)：

1. 美國 FDA 通過第三個治療 AD。
2. 它可同時抑制 acetylcholinesterase 及 butyrylcholinesterase。
3. 經由腎臟代謝(不是經由肝臟代謝)，所以藥物的交互作用最少。
4. 半衰期不像 Donepezil 長（一天需要服用 2 次）。
5. 每次 1.5mg，每天 2 次（1 天 3 mg）。
6. 副作用與 Donepezil 相類似（主要胃腸方面）。

(四)　Galantamine (Reminyl)：

1. 2001 年美國 FDA 通過第四個治療 AD。
2. 治療輕度至中度 AD 之 AchE inhibitor。
3. 它除了抑制 AchE 外，對 presynaptic nerve 的 nicotinic receptor 有調節作用，使 Ach 增加。
4. 每天服用 12mg(一天服用 2 次)。
5. 副作用與 Rivastigmine 類似(主要胃腸方面)，但無肌肉痙攣之副作用。

七. Acetylcholine 之水解酵素

1. Cholinesterase (ChE)

- Butyryl-cholinesterase 是 ChE，存在於血漿中，為 non-specific ester。
- 可稱為 plasma cholinesterase 或 pseudo cholinesterase。
- 它可以水解許多 esters ，但不能水解 Ach (in synaptic area receiving cholinergic nerve input)。

2. Acetylcholinesterase (AchE)

- AchE：是存在於所有 cholinergic nerve 之末端。
- 為 specifically metabolized (水解) Ach 於 NMJ (Neuromuscular Junction)。

八. 臨床上如何使用 AchE inhibitor

1. 雖然研究證據顯示 AchE inhibitor 對血管型或混合型失智症的病人有療效，但 FDA 及衛生署只通過確定的適應症只有輕度至中度的 AD。
2. 由於此類藥物的效果可能有限，目前並不建議重度以上的 AD 病人使用。
3. AD 病人服用 6 個月做一次評估，是否繼續服用，是否該調整劑量或停藥。
4. 它無法治癒 AD，只有少數病人在智能表現上有進步。
5. 智能表現測試使用：

   Mini-mental screening examination (MMSE)

九. 健保使用規定：

1. 神經科或經神科醫師依 NINDS-ADRDA 或 DSM-III 或 ICD 標準診斷為 AD。
2. 撿附 MMSE 或 CDR 智能測試結果，證明為輕度至中度之智能低下(MMSE 10-26 分，或 CDR 1 級、2 級)
3. 限神經科或經神科醫師使用，每 6 個月須重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測試。如 MMSE 較開始治療時少 2 分(含以上)或 CDR 退不 1 級，則應停用。
4. 如有中風病史，臨床診斷為「血管性失智症」或有嚴重心臟傳導阻斷(heart block)之病患，不建議使用。
5. 需事前申請報准後使用。

十. 治療 AD 三種乙醯膽鹼酶抑制劑之比較

	Donepezil (Aricept)	Rivastigmine (Exelon)	Galantamine (Reminyl)
中文商品名：	愛憶欣	憶思能	利憶靈
藥理作用：			
抑制 AchE	有	有	有
抑制 Butyryl-chE	無	有	無
作用尼古丁接受體	無	無	有
代謝器官	肝	腎	肝
起始劑量（每日）	5 mg	3 mg (1.5 mg bid)	8 mg (4 mg bid)
每日服用次數	1 次	2 次	2 次
建議有效劑量（每日）	5-10 mg	6-12 mg	16-24 mg
副作用：			
噁心、嘔吐、腹瀉、頭昏、食慾不振	有	有	有
肌肉痙攣	有	無	無

十一. Treatment strategies for AD.

	Strategy	Drug
1.	增加 Ach 濃度或刺激腦部 cholinergic receptor 直接當作 precursor 使用	Lecithin
2.	Release enhancers	Hydergine
3.	Cholinesterase inhibition	Tacrine Velnacrine Donepezil Rivastigmine Galantamine

註：

1. Ach precursor 如 lecithin choline，它可以增加大鼠中樞 Ach 濃度，但在 AD 病人不能改善智能（cognition）。
2. Hydergine 是 ergoloid mesylate，為促進 Ach 釋放，能增加大鼠 cortical slices Ach 釋放，但迄至目前，無臨床試驗數據。

十二. 血管性失智症 Vascular dementia (multi-infarct dementia)

1. Multi-infarct dementia (MID)：是傳統上第二種普遍性 dementia，佔所有 dementia case 之 15-30 %。
2. MID 主要是由心血管疾病所引起的，開始是由急性發作，逐漸形成梗塞。
3. 由梗塞位置及範圍決定其智能障礙之程度。
4. 神經徵兆(neurologic signs)比 AD 顯著。
5. MID 之臨床特徵：

   突發性發生、情緒無法控制(emotional incontinence)、開始退化、有高血壓、徘徊行為、有腦中風、夜遊般不安、動脈硬化、人格比較保守、憂鬱、身體本體之不適、不協調之智能障礙。

6. MID 之治療：

   (1) 有高血壓者要服用降血壓劑。

   (2) 會有血栓形成之心律不整、心血管疾病者，要適當治療。每天服用 enteric aspirin (antithrombotic activity)。

   (3) 如有 AD 傾向者，可服用 cholinergic medication。

十三. 結語

1. 病人有病態竇房結合症狀(sick sinus syndrome)、心博過慢、消化性潰瘍、排尿困難（如嚴重攝護腺肥大）、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary diseases)等，使用 AchE inhibitor 要特別注意。不適合使用此類藥物。
2. 因乙醯膽鹼酶抑制劑會增強 Ach 作用，會產生副作用：心跳慢、血壓低而昏倒、無法排尿、加重慢性阻塞性肺病的症狀。
3. 治療中要注意觀察病人反應和副作用，以決定劑量及是否持續使用。
4. 價格昂貴，需事先申請健保核准，並符合輕度至中度的 AD 才能使用。
5. AD 治療藥物之開發。